

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Plantas e produtos vegetais no tratamento da psoríase**

**Marta Alexandra Mota Esteves**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Plantas e produtos vegetais no tratamento da psoríase**

**Marta Alexandra Mota Esteves**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos Santos  
Serrano, Professora auxiliar**

**2019**



## Resumo

A Psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele que afeta cerca de 2% da população mundial. Os sintomas característicos desta patologia incluem vermelhidão, descamação, prurido, dor e por vezes sangramento. A sua patogénese, todavia, não se encontra perfeitamente esclarecida, mas sabe-se que vários fatores contribuem para o seu desenvolvimento, sendo eles químicos, físicos e ambientais. Rapidamente se conclui que todos estes fatores têm um impacto extremamente negativo afetando não só o físico, mas também o psicológico do doente.

A terapêutica desta patologia envolve desde agentes tópicos a sistémicos, e mais recentemente agentes biológicos, que apesar de terem demonstrado eficácia acarretam inúmeros efeitos adversos, tais como declínio da função renal e hipertensão, motivo pelo qual a sua utilização não é recomendada a longo prazo. Todos estes fatores em acréscimo com custos elevados para os doentes, levam ao abandono da terapêutica.

Surge então a alternativa à base de plantas e produtos naturais, que ainda não tendo eficácia comprovada cientificamente poderá ser a chave no tratamento coadjuvante. Até à data foram demonstrados alguns benefícios na utilização de tratamentos contendo *Aloe vera*, *Curcuma longa*, *Indigo naturalis*, e várias outras plantas que atuam por vários mecanismos tais como inibição da proliferação anormal dos queratinócitos e inibição da reacção inflamatória. A espécie *Aloe Vera* já sendo recomendada para várias patologias da pele, poderá ter potencial no tratamento da psoríase, pelo que é necessário rever os estudos clínicos já feitos e investigar formas de os melhorar, o mesmo a ser aplicado a *Curcuma longa*.

Nesta dissertação iremos rever os ensaios clínicos feitos neste sentido e perspetivar qual será a melhor opção de tratamento na ótica do doente.

**Palavras-chave:** Psoríase, Queratinócitos, Corticoesteróides, Produtos vegetais, *Aloe vera*

# Abstract

Psoriasis is a chronic, inflammatory skin condition that affects around 2% of the world population. Its characteristic symptoms include redness, scalling, itchness, pain and sometimes bleeding of the skin. Although its pathogenesis is not completely clear to date, we now know that multiple factors contribute to its development, such as chemical, physical and environmental ones. From that it is easy to conclude that this disease has not only a physical negative impact on the patient but also a psychological one.

Nowadays the conventional treatment for psoriasis goes from topical agents to systemic ones, and more recently including biologic agents, that although have proven extreme efficacy, also come with severe side effects such as, hypertension and decrease of the kidney function, which is why its use is not recommended as a long term treatment. Combined with a high cost for the patient, all these factors ultimately lead to their abandonment.

As so, emerges a not so new alternative, based on herbal products, that although not having scientific efficacy proven, could be the key for at least a combined therapy with the conventional treatment. Up until now, a few herbal products such as *Aloe Vera*, *Curcuma longa*, *Indigo Naturalis*, have shown some benefit due to their known effect on psoriatic patients, by inhibiting the abnormal proliferation of keratinocytes and also the inflammatory response.

*Aloe Vera* being already approved as treatment for several skin conditions might have some potential in treating psoriasis, which is why it is necessary to review some of the articles and clinical trials testing this plant and see if there is a way to include its use as a possible treatment.

In this dissertation we did so, and also reviewed clinical trials using *Curcuma longa* and indigo, so that we can see which is the best option for treating psoriasis in the patient's view.

**Key words:** Psoriasis, Keratinocytes, Corticoids, Herbal Products, Aloe vera

# Agradecimentos

À minha orientadora, Dra.Rita Serrano um agradecimento muito especial pela ajuda, apoio e pela disponibilidade. Obrigada pela prontidão na resposta e por toda a dedicação ao longo deste trabalho.

Aos meus pais e mana, um obrigada gigante por tudo. Foram o meu motor de arranque ao longo deste grande percurso e nada disto seria possível sem vocês. Nunca fomos de elogio fácil, mas espero que saibam todas as palavras que não vos disse, e acima de tudo que saibam que se cheguei até aqui certamente não foi sozinha. “Your job is done” meus amores.

A toda a família que não mencionei, um obrigada pelo apoio constante, tios, tias, primos e primas um beijinho grande.

Às minhas duas estrelinhas no céu.. Tenho pena que já não cá estejam, ao pé de mim e a ver o final deste percurso, mas quero acreditar que estão a ver me de cima. Um obrigada gigante e espero que vejam que mais uma neta se encaminhou na vida adulta.

À minha avó Elizabeth, avó querida finalmente acabei este longo caminho. Vais sempre saber mais de farmacognosia que eu e tenho a certeza que se acabasses o curso agora terias certamente mais sucesso que eu. Seja como for, já está avó. Este diploma é meu mas também é teu, acredita.

Às melhores, Madalena e Inês, não é de sempre mas espero que seja. Um obrigada pela compreensão em alturas de exames, obrigada pelo apoio constante e por toda a paciência. Obrigada por me ouvirem sempre que precisei ainda que não percebam do que falo, por todos os momentos de diversão ou de choro, espero que a nossa amizade nunca mude, mesmo.

À nova mini-máfia que me acolheu, “kadera di sonho”, vocês são incríveis. Cada uma à sua maneira, com percursos e vidas tão diferentes mas todas se encaminharam de uma forma ou outra, foram sem dúvida alguma a minha inspiração e motivação para terminar este percurso. Espero que ainda que os horários sejam malucos, e que o tempo seja pouco que consigamos sempre jantar à 6ª feira ou beber um café ao sábado.

Aos meus amigos de faculdade, Rui, Sara, Catarina, Rita e Catarina e todos os outros que não mencionei, levo-vos no coração. Obrigada por terem feito este percurso comigo, desejo-vos o melhor que está para vir. Conseguimos, juntos.

À nova família que apareceu na minha vida sem eu me aperceber, Farmácia Uruguai todos vocês me ajudaram neste final de caminhada, de uma forma ou outra. Um beijinho a todos vós, à minha orientadora, Dra. Carla um obrigada especial pela paciência no estágio e que certamente ainda será precisa, mas acima de tudo obrigada pelo voto de confiança. Tentarei ao máximo não a desiludir enquanto farmacêutica, nesta que é a minha nova casa. A todas as pessoas que trabalham aqui, desde aos farmacêuticos e técnicos incríveis que temos, aos colaboradores que dão apoio ao utente, Sr. Aguinaldo e Sr. Manuel, vocês que estão à entrada da farmácia e me viram entrar no primeiro dia, nervosa e insegura, um obrigada por todas as palavras amigas e sorrisos.

A ti, que me apoiaste mais do que alguma vez saberás, um obrigada enorme mesmo. Fizeste-me crescer muito nos últimos meses e espero conseguir dar-te pelo menos metade do que me deste. És uma pessoa muito especial para mim, obrigada.



# Índice

1	Introdução .....	8
2	Objetivos .....	9
3	Materiais e Métodos .....	10
4	Psoríase- Contexto histórico .....	11
5	Psoríase – Definição .....	13
	5.1 Psoríase - Fisiopatologia.....	15
	5.2 Psoríase - Formas Clínicas.....	17
6	Escolha da terapêutica.....	19
	6.1 Terapêutica tópica .....	20
	6.1.1 Emolientes .....	20
	6.1.2 Corticosteróides.....	21
	6.1.3 Análogos da vitamina D.....	22
	6.1.4 Alcatrão.....	23
	6.1.5 Retinóides - Tazaroteno.....	23
	6.1.6 Inibidores da calcineurina.....	24
	6.2 Fototerapia.....	24
	6.3 Terapêutica sistêmica.....	25
	6.3.1 Metotrexato.....	25
	6.3.2 Retinóides.....	25
	6.3.3 Agentes Biológicos.....	26
7	Plantas e produtos vegetais no tratamento da psoríase.....	27
8	Resultados .....	29
9	Discussão .....	33
10	Conclusões .....	34
11	Referências .....	35

## Lista de Figuras:

<b>Figura 1.</b> Comparação entre pele saudável e pele com lesão psoriática.....	13
<b>Figura 2.</b> Tipos de células envolvidos na patogênese da psoríase e interações relacionadas.....	16
<b>Figura 3.</b> Placas psoriáticas em cotovelo e antebraço.....	17
<b>Figura 4.</b> Placas psoriáticas nas mãos.....	17

## Lista de Tabelas:

<b>Tabela 1.</b> Potência dos corticosteróides.....	21
<b>Tabela 2.</b> Resumo dos ensaios clínicos efetuados.....	30

# 1 Introdução

A Psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele caracterizada por uma proliferação excessiva e anormal de queratinócitos, marcada por episódios de crise e de remissão. As principais manifestações clínicas desta patologia consistem no aparecimento de placas avermelhadas com escamas esbranquiçadas localizadas em várias zonas desde o couro cabeludo, a cotovelos, joelhos. Apesar de ser uma doença com elevada prevalência a nível mundial, a sua patogénese não se encontra totalmente esclarecida, e a cura da mesma não foi ainda descoberta. (1)

O tratamento desta patologia envolve desde agentes tópicos, sistémicos a foto/quimioterapia, e mais recentemente agentes biológicos, sendo que a terapêutica a implementar será definida pelo especialista de acordo com a gravidade e extensão da doença. Importa realçar que embora estas terapêuticas iniciem a remissão temporária da psoríase acarretam inúmeras desvantagens como a utilização limitada a curtos intervalos de tempo devido à presença de efeitos adversos.

A falta de eficácia dos medicamentos padronizados para esta doença, leva consequentemente ao abandono da terapêutica com um marcado efeito psicológico no doente. Torna-se deste modo imperativo descobrir novas terapêuticas com menos efeitos adversos e maior perfil de segurança para o doente, tais como medicamento à base de produtos de origem vegetal. (2)

Estes medicamentos poderão ser considerados alvos terapêuticos em doentes que não obtiveram melhorias significativas com a terapêutica convencional prolongada. Até à data foram demonstrados benefícios na utilização de preparações contendo *Aloe vera* e *Curcuma longa*, que atuam por vários mecanismos nomeadamente inibição da proliferação excessiva dos queratinócitos, indução de apoptose e inibição da reacção inflamatória. Ao atravessarem a barreira cutânea psoriática poderão ser a chave para uma terapêutica mais segura para o doente e mais eficaz a longo prazo. (3)

## **2 Objetivos**

Ao longo desta dissertação iremos rever a fisiopatologia da psoríase, sinais e sintomas característicos e a terapêutica tradicional da mesma, desde tratamentos tópicos a sistémicos e concluir quais as suas vantagens e desvantagens na ótica do doente. Da mesma forma faremos a análise da bibliografia relativa a tratamentos alternativos e complementares, a plantas e produtos vegetais que tenham demonstrado eficácia no tratamento.

Deste modo poderemos inferir qual a terapêutica, combinada ou não, mais indicada para o doente que ainda não provocando a remissão total da doença irá melhorar a sua qualidade de vida.

### **3 Materiais e Métodos**

A elaboração desta monografia baseou-se numa revisão da bibliografia existente no que diz respeito à Psoríase. Esta pesquisa foi feita através da consulta de artigos de revisão e artigos científicos, através de plataformas como o PubMed, Science Direct, Google Scholar, utilizando as seguintes palavras-chave: “Psoriasis”, “Skin diseases”, “Psoriasis treatment” e “Psoriasis and herbal products”.

Os artigos explorados foram elaborados na língua inglesa e portuguesa e foram seleccionados os que apresentavam maior semelhança com o tema da presente monografia.

## 4 Contexto histórico

A psoríase é considerada por Bechet como “o antídoto para o ego dos dermatologistas”, pois sendo uma patologia com uma grande prevalência mundial, até aos dias de hoje apenas se conseguiu diagnosticar corretamente e atuar a nível de tratamento e não da cura. A base que levou à sua correta identificação remota à Antiga Grécia. O termo psoríase vem do grego *psora* que significava erupção sarnenta, sendo que nesta altura não era clara a distinção entre as várias doenças inflamatórias da pele.

Celsus apresentou a definição mais correta durante várias décadas mas Galeno (133–200 a.C) foi o primeiro a utilizar o termo, no entanto a sua descrição não coincide com a patologia que hoje denominamos de psoríase. Este descrevia-a como sendo uma patologia pruriginosa e descamativa da pele limitada às pálpebras e ao escroto, sendo que esta descrição apresenta mais semelhanças com o que hoje em dia conhecemos por dermatite seborreica. (4)

A confusão do autor pode ser explicada pelo facto de que na época medieval a psoríase era considerada uma forma da lepra e os seus mecanismos não eram claros. Os doentes que tinham esta patologia recebiam o mesmo tipo de tratamento que os que padeciam de lepra, como tal, eram forçados a ter um sino ao pescoço de forma a avisar a população considerada saudável, utilizavam ainda um vestido específico e não lhes era permitido partilhar uma refeição a menos que fosse com um leproso (5).

A primeira tentativa de tratamento registada foi descrita no Papiro de Ebers, escrita aproximadamente 1500 a.C e curiosamente consistia numa preparação de fezes de gato e de cão juntamente com bagas contendo Giberalina, aplicada nas placas. Da mesma forma era também recomendada uma preparação contendo cebolas, sal marinho e urina. Em 1723, Daniel Turner após várias tentativas utiliza uma pomada contendo amoníaco e mercúrio no tratamento tópico da psoríase, pomada essa que continuou a ser utilizada 212 anos mais tarde. (4,5)

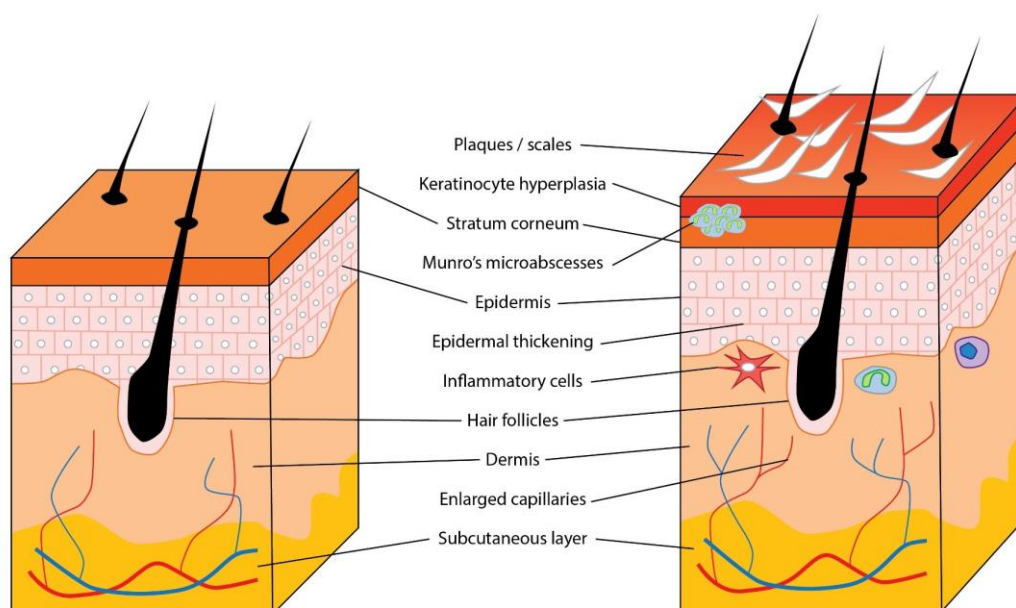
Por volta do século XVIII, Gilbert e Hebra diferenciam claramente a patologia da psoríase com termo e descrição corretas, distanciando-se assim das outras patologias inflamatórias da pele, nomeadamente da lepra. Além de que, o termo acantose e paraqueratose foram introduzidos por Auspitz, que também descreveu o conhecido “Auspitz’ sign” como a hemorragia que se observa como consequência da remoção das escamas provocada pelo prurido associado. (6)

Tal facto parece actualmente insignificante, mas em 1841 representou um enorme passo para a ciência e principalmente marcou o início do fim da opressão sofrida até à altura para estes doentes (4).

## 5 Psoríase – Definição

A psoríase é uma patologia genética auto-imune que se manifesta na pele. Clinicamente é caracterizada por placas vermelhas com escamas brancas e acinzentadas podendo surgir em multicamada, com uma epiderme marcadamente acantótica. Os sintomas desta patologia incluem prurido, sensação de dor e sangramento (7).

Em relação aos locais no corpo onde a psoríase pode surgir inclui-se joelho, cotovelos antebraço, região lombar e couro cabeludo. Pode também surgir em locais mais atípicos como as unhas das mãos e dos pés. Em termos de histopatologia, a análise de lesões psoriáticas revelou acantose, *rete ridges*, infiltração de células imunológicas na derme e angiogénese acelerada. **(Figura 1)**. A acantose é influenciada pela proliferação anormal de queratinócitos, nomeadamente a sua diferenciação alterada, ou seja a maturação dos queratinócitos que ocorre da camada basal até à camada córnea (8).



**Figura 1. Comparação entre pele saudável e pele com lesão psoriática adaptado de (9).**

Os doentes com esta patologia apresentam determinadas comorbilidades, tais como ansiedade, depressão, diabetes e doenças cardiovasculares para além do estigma social associado à psoríase.

Atualmente esta patologia apresenta uma prevalência mundial de 2 a 3% e apesar de afetar ambos os géneros, estudos recentes revelam que o sexo masculino apresenta formas mais severas da doença. (10)

A psoríase pode ser despoletada por diversos estímulos tais como trauma, infecção, medicamentos e stress que ativam a resposta imuno-inflamatória da pele, levando à proliferação excessiva dos queratinócitos. (11)

A placa psoriática propriamente dita, inicia a sua formação através de um estímulo imunológico que ocorre em indivíduos susceptíveis. Tal ocorre por dois motivos: Ou por estímulos exógenos ou pela perda de tolerância imunológica via reconhecimento dos auto antígenos. (12)

Os antígenos são apresentados a células T CD4+ e CD8+ por subconjuntos de células dendríticas. As células dendríticas ativadas libertam IL-23 e TNF- $\alpha$  que conduzem a polarização e a expansão clonal de CD4+ e CD8+ IL-17 e linfócitos T produtores de IL-22, resultando assim na formação de uma elevada quantidade de IL-17 e IL-22 nas lesões psoriáticas. (13)



## 5.1. Psoríase - Fisiopatologia

A pele é um órgão muito complexo composto por diferentes tipos de células que mantêm a homeostasia através de propriedades neuroendócrinas. (14) Várias células estão envolvidas na patogênese da psoríase, sendo que como visto anteriormente, os queratinócitos e as células imunitárias apresentam um papel particularmente importante. Alguns auto-antígenos como por exemplo, o complexo LL37/ ácido nucleico (derivado dos queratinócitos) é responsável pela ativação das células T nomeadamente das células Th17. Uma vez estimuladas, as células Th17 libertam mediadores, como a IL-17A, IL-17F e a IL-22 que vão induzir a proliferação dos queratinócitos e produzir marcadores inflamatórios. Consequentemente, os queratinócitos ativados geram péptidos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas que se infiltram em células imunológicas. Esta infiltração por sua vez, amplifica a resposta imunológica (15). Os derivados dos queratinócitos recrutam células dendríticas, células T e neutrófilos que causam a inflamação da pele. (16,17)

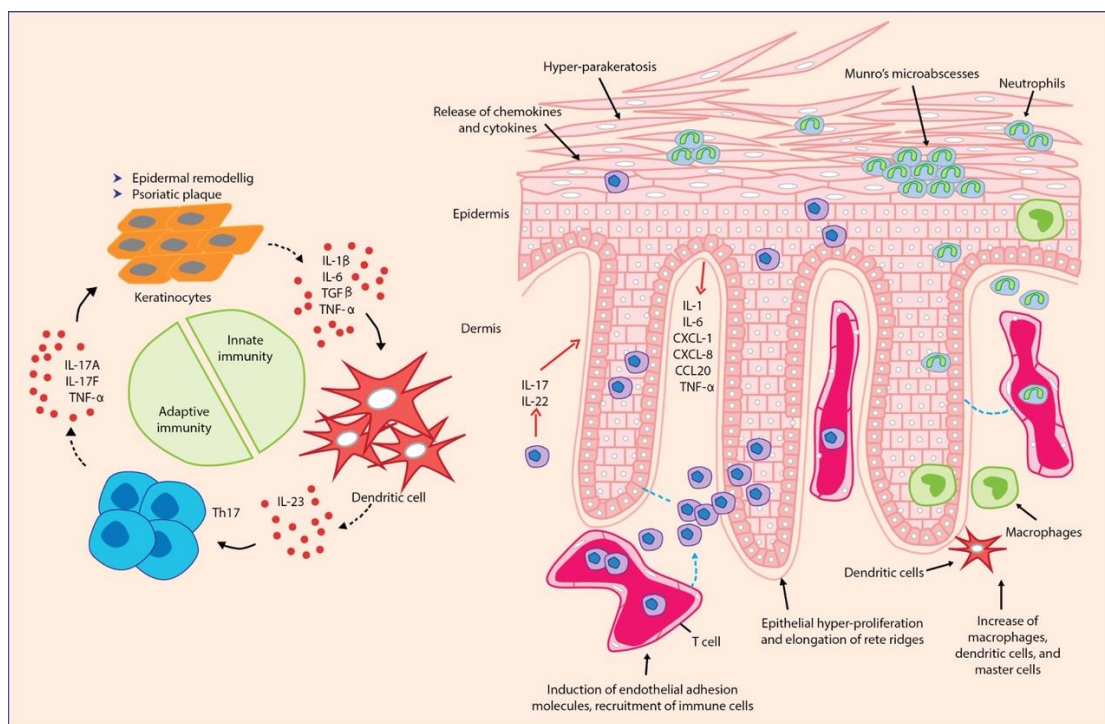
As células dendríticas (DC) ativadas funcionam como células apresentadoras de antígenos (APC) e estão presentes na pele inflamada psoriática. São muito importantes para iniciar a formação da placa psoriática via produção de TNF, IL-2 e IL-23, e na excitação das células T CD4+ e CD8+ (18). Após ativação, as células T CD4+ e CD8+ proliferam e migram até à epiderme, onde reconhecem auto-antígenos e geram IL-17 e IL-22. (19)

Assim, as lesões psoriáticas podem ser caracterizadas por uma acumulação de células T CD4+ acumuladas na derme, e células T CD8+ na epiderme. A maioria das células T CD8+ expressa CD103, uma integrina que se liga à E-caderina para facilitar a migração das células T CD8+ para a epiderme (19). As células T *naïve* também se infiltram nas lesões psoriáticas. Os queratinócitos e as APCs na epiderme e na derme ativam estas células, respetivamente. As citocinas favorecem a infiltração das células T por dois mecanismos: Ao modularem a proliferação e apoptose das células T, e ao aumentarem a resistência de células T efetoras à imunossupressão (20) A placa psoriática é composta também por macrófagos que segregam IL-6, IL-12 e IL-23 e iNOS (óxido nítrico sintetase). Os macrófagos revelaram ser a fonte primária de TNF- $\alpha$ , que é necessária para iniciar a resposta inflamatória ao desenvolvimento do fenótipo da psoríase (21). Os neutrófilos são da mesma forma, um componente básico encontrado nas lesões psoriáticas. Neutrófilos ativados são recrutados para o estrato córneo numa

fase inicial onde criam agregados, conhecidos por micro-abcessos de Munro (22). O sinal aumentado de TNF-  $\alpha$  e a IL-17 conduz a acumulação de neutrófilos para a zona inflamada da pele, ativando os queratinócitos a libertar quimicinas. Por outro lado, os neutrófilos produzem espécies reativas de oxigénio (ROS), IL-17, catelicidinas e NETs como sinalizadores pró-inflamatórios que reduzem a inflamação.

O desenvolvimento da psoríase depende do TNF-  $\alpha$  e do complex IL-23/Th17. O TNF-  $\alpha$  é uma citocina pró-inflamaória que amplifica a inflamação através de vários processos. Esta é produzida por várias células: queratinócitos, linfócitos, macrófagos e células endoteliais. (23) O TNF-  $\alpha$  provoca *upregulation* de moléculas de adesão e mediadores secundários, estando ambos relacionados com a psoríase. Assim se justifica o sucesso de terapêuticas biológicas que atuam bloqueando os TNF-  $\alpha$  (24).

A **figura 2** ilustra o mecanismo de desenvolvimento da psoríase a nível celular e molecular.



**Figura 2. Tipos de células envolvidos na patogênese da psoríase e interações relacionadas (9)**

## 5.2. Psoríase – Formas Clínicas

Psoríase *vulgaris* é a forma mais comum da doença afetando 85-90% do doentes e é também conhecida como psoríase em placas. Estas placas surgem como consequência da multiplicação acelerada e excessiva das células epidérmicas, causando flocos na pele. As lesões na pele surgem usualmente em zonas limitadas, como mãos, cotovelos, couro cabeludo, joelhos, antebraço e região perianal. (**Figura 3 e Figura 4**) (25).



**Figura 3. Placas psoriáticas em cotovelo e antebraço.**



**Figura 4. Placas psoriáticas nas mãos.**

A psoríase *gutata* surge habitualmente no dorso na população pediátrica e está muitas vezes relacionada com uma infecção por *Streptococcus* no trato respiratório superior (26). Cerca de 1/3 das crianças afetadas por esta forma da doença desenvolvem a forma em placas mais tardiamente. É aconselhado realizar um exame corporal completo, especialmente na região genital.

Existem ainda várias formas da doença para além das acima mencionadas, tais como a **postular**, caracterizada pela presença de pús não infecciosos nas pústulas; A **inversa**, localizada maioritariamente em zonas quentes e húmidas do corpo humano, tal como virilhas e axilas sendo que esta forma não apresenta escamas nem placas na pele, estando somente presente o eritema; A **eritrodérmica**, que é considerada a forma mais severa da doença, podendo causar uma descida acentuada da temperatura corporal, hiponatremia e ainda falência cardíaca. (26)

## 6 Psoríase – Escolha da terapêutica

A psoríase é uma doença crónica como visto anteriormente, que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida do doente. Assim, a terapêutica de manutenção desta patologia deve envolver tanto os aspetos físicos como os psicológicos da doença. Atualmente estão disponíveis inúmeras terapêuticas tópicas e sistémicas para o tratamento das manifestações cutâneas da psoríase. As modalidades de tratamento são escolhidas com base na severidade da doença, co-morbilidades associadas, preferência do doente (incluindo neste parâmetro custo e conveniência), eficácia e avaliação individual do doente (27).

A segurança na toma da medicação é um fator determinante na seleção do tratamento, todavia deve ser tido em conta o sub-tratamento da patologia, que pode levar a um desfecho clínico inadequado e insatisfação do doente (28,29).

Em todas as terapêuticas e particularmente nesta patologia visto que a cura não foi ainda descoberta, é necessário estabelecer objetivos razoáveis com o tratamento, como tal o objetivo de uma terapêutica bem tolerada é o envolvimento mínimo da pele. Um painel de especialistas da psoríase estabelecido pela *National Psoriasis Foundation*, identificou a resposta aceitável após um tratamento de 3 meses como sendo um BSA (body surface area) inferior a 3% ou melhoria de 75% comparado com o nível basal e em termos de terapêutica especializada após 6 meses de tratamento, um BSA de 1% (30).

Na maioria dos doentes, a decisão inicial no tratamento da psoríase é entre a terapêutica sistémica e a tópica. Contudo, os doentes que optem pela terapêutica sistémica irão provavelmente necessitar de tratamento tópico complementar. Esta por sua vez providencia alívio sintomático e minimiza a dosagem de medicação sistémica. Para efeitos de planeamento no tratamento, os doentes podem ser agrupados pela severidade da doença, desde formas limitadas a moderadas e severas. A forma limitada é controlada com agentes tópicos, enquanto as formas moderadas a severas podem necessitar de fototerapia e terapêutica sistémica. A localização da doença e a presença de artrite psoriática condicionam da mesma forma a escolha (31,32).

A severidade desta patologia é definida de acordo com o envolvimento da pele, ou seja, é realizada através de sistemas de pontuação capazes de medir a percentagem de pele coberta por lesões psoriáticas. A forma moderada a severa é definida como um

BSA entre 5 a 10% (sendo que a superfície palmar completa, incluindo dedos de apenas uma mão é considerado 1%) (33). Doentes com um BSA superior a 5% são candidatos para fototerapia ou terapêutica sistêmica, visto que a opção tópica não é prática para zonas amplas do corpo. Esta opção pode ser considerada como complemento do tratamento sistêmico particularmente para lesões localizadas persistentes (30,34).

Atualmente novas terapêuticas têm revelado eficácia no tratamento desta doença como é o caso dos agentes biológicos, todavia o encargo financeiro para o doente deve ser tido em conta. Daí que a terapêutica estabelecida para controlo das formas moderadas e severas da doença continue a ser através de fototerapia e metotrexato (25).

## **6.1. Terapêutica Tópica**

A adesão à terapêutica é o principal obstáculo no sucesso da terapêutica no que diz respeito aos tratamentos tópicos, daí ser aconselhado um seguimento da mesma imediatamente após o seu início (35).

### **6.1.1 Emolientes, hidratantes e agentes queratolíticos**

Os emolientes são indicados nesta patologia como co-adjuvantes por aumentarem a hidratação da pele, suavizarem o estrato córneo, e reduzirem as escamas psoriáticas. A maioria é rica em lípidos e apresentam a capacidade de induzir um filme oclusivo na pele que limita a evaporação da água das camadas mais profundas da pele, o que permite uma re-hidratação do estrato córneo. É de notar que cremes e pomadas são preferíveis a loções por serem mais oclusivos e assim mais eficazes. Os emolientes e os hidratantes normalizam a hiperproliferação celular, diferenciação e apoptose. Os agentes queratolíticos, especialmente o ácido salicílico e a ureia deverão ser usados em concentrações mais elevadas na fase inicial da patologia, ao passo que os emolientes e hidratantes são mais indicados para manutenção e/ou fases de remissão. (36,37)

### 6.1.2 Corticosteróides

Os corticosteróides continuam a ser utilizados como 1ª linha de tratamento em várias dermatoses incluindo a psoríase, seja em monoterapia ou como co-adjuvante da terapêutica sistêmica. Tal ocorre devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunossupressivas e antiproliferativas (38).

Atualmente estão disponíveis em vários veículos tais como gel, pomada, loção, óleo e spray sendo que a pomada é considerada a mais eficaz por ser mais oclusiva permitindo uma maior penetração dos corticosteróides (39).

Os corticosteróides foram classificados de acordo com a sua potência como indica a **Tabela 1**. A forma mais fraca é utilizada em situações em que as placas psoriáticas se encontrem na face, região genital, axilas e em casos onde o doente seja menor de idade. A forma mais potente é utilizada em terapêuticas na fase inicial e em indivíduos adultos. A forma super-potente é mais indicada para situações persistentes da doença e altamente re-incidentes (39,40).

Potência dos Corticosteróides	Denominação Internacional Comum
Fraca	Dexametasona Flucocinolona Acetonida Hidrocortisona Metilprednisolona Prednisolona
Moderada	Alclometasona Dipropionato de Beclometasona Betametasona Fluocortolona
Potente	Desonida Desoximetasona Budesonida Fluocinolona Acetonida Fluocinonida Butirato de Hidrocortisona
Muito Potente	Propionato de Clobetasol Valerato de Difluocortolona Acetonido de Fluocinolona Halcinonido

**Tabela 1. Potência dos Corticosteróides. Adaptado de (41)**

Apesar das vantagens acima inumeradas, o tratamento tópico com corticosteróides apresenta várias desvantagens sendo elas: Atrofia cutânea, telangiectasias, cicatrização alterada, hipertricrose, acne e eritema. Existe ainda um risco acrescido na utilização de corticosteróides em casos de infecção visto que estes

exacerbam a inflamação. No caso dos glucocorticóides acrescenta-se ainda a perda excessiva de água devido ao facto da derme se tornar mais fina e ainda uma marcada diminuição na síntese lipídica. Deste modo rapidamente se conclui que a utilização desta classe deverá ser de curta duração e em casos de psoríase com BSA baixa. A interrupção deste tratamento deverá ser feita gradualmente de modo a evitar o efeito rebound (42).

### 6.1.3 Análogos da vitamina D

A forma ativa da vitamina D3 (1,25-dihidroxicolecalciferol) ou calcitriol tem um papel importante conhecido na regulação da absorção intestinal de cálcio, mineralização óssea e prevenção do raquitismo. Para além destas acções a [1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>] tem vários efeitos biológicos incluindo a estimulação da diferenciação celular, inibição da proliferação e imuno-modulação. O calcitriol aparenta ser um candidato promissor para o tratamento da psoríase, todavia há que ser tido em conta o seu risco potencial de provocar uma hipercalcémia no doente, motivo pelo qual surgiram os análogos sintéticos da vitamina D3 como o calcipotriol e o tacalcitol. Estes por sua vez inibem a proliferação dos queratinócitos e estimulam a sua diferenciação *in vitro*. Para além disso têm efeitos mínimos nos níveis de cálcio e na sua excreção (43,44).

A eficácia e a tolerabilidade do calcipotriol tem sido revista e foi concluído que a sua utilização no tratamento da psoríase é particularmente eficaz nas formas ligeiras e moderadas crónicas desta patologia, em comparação com o tacalcitol e o alcatrão. Apenas os corticosteróides pertencentes à classe potente revelaram eficácia semelhante ao fim de 8 semanas de tratamento (43).

Kragballe afirma ainda que a eficácia do tratamento da psoríase com calcipotriol pode ser melhorada com o uso simultâneo de fototerapia UVB. Esta eficácia pode ser explicada em parte devido ao aumento cutâneo da síntese de vitamin D. Os análogos da vitamin D podem ser aplicados topicamente até 2 horas antes do tratamento com radiação ultravioleta. (45)

A eficácia do calcipotriol mencionada anteriormente também aumenta com a combinação de outras terapêuticas tais como: Inibidores da TNF- $\alpha$ , metotrexato, doses baixas de ciclosporina e ainda corticosteróides tópicos.(46,47)



### 6.1.4 Alcatrão

O alcatrão pode ser utilizado em regime diário, sendo que este tratamento em combinação com UVB foi reconhecido pelo método de Goeckerman. (48)

O mecanismo através do qual este atua não se encontra perfeitamente esclarecido, mas pensa-se que suprime a síntese de DNA e deste modo reduz a proliferação dos queratinócitos (49).

Em termos de eficácia, este revelou provocar melhorias significativas em casos de doentes com placas psoriáticas crónicas após um mês de tratamento, sendo que esta remissão poderá ser mantida por mais tempo recorrendo a outros tratamentos tópicos. É importante mencionar que o alcatrão revelou ser igualmente eficaz ao calcipotriol anteriormente mencionado após 12 semanas de tratamento num estudo prospetivo, todavia os análogos da vitamin D foram melhor tolerados pelos doentes do estudo. Quando comparado o tratamento da psoríase recorrendo a uma pomada contendo ácido salicílico e alcatrão *versus* uma contendo dipropionato de betametasona e calcipotriol, ambos tiveram resultados semelhante após 12 semanas de tratamento, sendo que a última teve um início de acção mais rápido. (50,51)

Em termos de efeitos adversos a utilização de alcatrão provocou manchas na pele, dermatite de contacto e foliculite. A exposição ocupacional ao alcatrão é reconhecida como tendo potencial carcinogénico, todavia não houve evidências que o seu tratamento em doentes com psoríase tenha tido esse efeito. O uso concomitante com PUVA (psolareno + UVA) não é recomendado pelo risco acrescido de carcinogénese (52).

### 6.1.5 Retinóides - Tazaroteno

Os retinóides têm sido utilizados no tratamento de várias patologias da pele, incluindo o acne e a psoríase. À semelhança das outras terapêuticas, o seu mecanismo de acção não se encontra esclarecido, todavia parece atuar inibindo a proliferação epidérmica, normalizar a diferenciação anormal dos queratinócitos e induzir efeitos imuno-moduladores. Os retinóides de 2ª geração administrados sistemicamente revelaram eficácia no tratamento desta patologia, no entanto a sua administração oral apresenta vários efeitos adversos dermatológicos e sistémicos. A acrescer a estes efeitos há que considerar ainda a sua teratogenicidade. Assim se justifica a utilização de retinóides de tópicos que não causem efeitos adversos sistémicos. Surge deste modo o

tarazoteno, um retinóide de 3ª geração, que revelou eficácia no tratamento da psoríase em forma de gel com concentrações de 0.05 e 0.1% (53).

Apesar deste tratamento em monoterapia ser bem tolerado pelos doentes, causando irritação cutânea, estudos revelam que a eficácia e também a tolerabilidade ao tazaroteno pode ser aumentada através do uso concomitante de corticosteroides tópicos (54).

### **6.1.6 Inibidores da calcineurina**

Os inibidores da calcineurina atualmente estão aprovados para o tratamento da dermatite atópica e outras patologias da pele, todavia a sua utilização para o tratamento da psoríase é off-label. Estes atuam inibindo a calcineurina fosfatase e bloqueiam a produção de substâncias inflamatórias que se pensam ser reponsáveis pela formação das placas psoriáticas. Existem duas preparações tópicas destes inibidores, a pomada de tacrolimus a 0.03% e a 0.1% e o creme contendo pimecrolímus a 1%. A eficácia destas duas preparações é baixa devido ao seu elevado tamanho molecular e consequente dificuldade de penetração nas placas psoriáticas. Este problema consegue ser ultrapassado recorrendo ao uso de agentes oclusivos ou contendo ácido salicílico. Em relação aos efeitos adversos estes incluem sensação de formigueiro transitória e irritação cutânea. O seu uso a longo prazo não é aconselhado (52,55).

## **6.2. Fototerapia**

A fototerapia consiste no tratamento de várias patologias utilizando radiação ultravioleta solar ou através de uma fonte de luz artificial. A luz UV exerce um efeito imunossupressor profundo, mediado pela indução de apoptose em células T ativadas. Estes efeitos dependem logicamente de vários fatores, como o comprimento de onda da radiação, intensidade e dosagem do tratamento e ainda o número de sessões. A radiação UV pode ser classificada de acordo com o seu comprimento de onda. Para valores compreendidos entre 280 e 320 nm classifica-se como UVB. Para valores de 320 a 400 nm classifica-se como UVA. O primeiro, exerce um efeito imunossupressor superior em relação ao segundo, por esse motivo é mais utilizado especialmente em doentes com valores de BSA superiores. É de realçar que a terapêutica com UVA envolve a utilização de psolarenos e tem a capacidade de penetrar a derme mais profundamente que a UVB (56).

## 6.3. Terapêutica Sistêmica

Os três agentes mais utilizados no tratamento sistêmico da psoríase são o metotrexato, a acitretina (retinóide) e a ciclosporina (57).

### 6.3.1 Metotrexato

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico, sendo que interfere com a síntese de purinas inibindo desse modo a síntese de DNA e a replicação celular. Apesar do aparecimento de novas terapêuticas, o metotrexato continua a ter um papel fundamental no tratamento desta patologia. É prescrito oralmente num regime de uma dose seminal ou tripartida diariamente, sendo que as dosagens poderão variar entre 7,5 mg a 22,5 mg por semana, consoante a resposta clínica do doente. Importa referir que adicionado a esta terapêutica utiliza-se o ácido fólico como prevenção de gastrites, anemias e redução de sintomas gastrointestinais (58).

O metotrexato pode ainda provocar sérios efeitos adversos pelo que a sua utilização deverá ser acompanhada de monitorização constane. Sendo teratogénico, a sua utilização está contra-indicada na gravidez e inclusive a sua utilização deverá ser interrompida pelo menos três meses antes da concepção. Em relação aos efeitos adversos em tratamentos a curto prazo são diarreia, hemorragias, úlceras e supressão da medulla óssea resultando em trombocitopenia e anemias. Quanto aos efeitos na terapêutica crónica poderá ocorrer fibrose pulmonar, hepatotoxicidade e comprometimento da função renal (27).

### 6.3.2. Retinóides

A acitretina é o retinóide de escolha para o tratamento sistêmico da psoríase. Os retinóides atuam normalizando a diferenciação dos queratinócitos, diminuindo desse modo a proliferação epidérmica. A acitretina revelou ser eficaz tanto em monoterapia como em combinação com fototerapia e outros agentes sistémicos sem perder eficácia em tratamentos de longa duração. Em monoterapia é considerada mais eficaz nas formas postular e eritrodérmica que na forma *vulgaris* em placa. Em relação à dosagem, a maioria dos autores considera o início da terapêutica ideal em doses baixas com aumento gradual. Para além da sua teratogenicidade, a acitretina é considerada a opção mais segura em relação aos outros agentes sistémicos visto que não tendo efeito imunossupressor não apresenta risco de desenvolvimento de cancro (59).

A maior parte dos efeitos adversos afeta as mucosas, nomeadamente inflamação das comissuras da boca, descamação das mãos, secura dos olhos e alopecia. No entanto estes efeitos são reversíveis com a redução da dosagem ou cessação da terapêutica (60).

### **6.3.3. Agentes biológicos**

Os agentes biológicos foram desenvolvidos para casos de psoríase nas formas moderadas a severas em doentes candidatos a tratamentos sistémicos ou fototerapia. A psoríase foi considerada durante muitos anos, uma patologia originada pelo comportamento anormal dos queratinócitos, todavia nos últimos 30 anos têm aparecido evidências que o sistema imunitário tem um papel crucial do início e manutenção da doença (61). Esta nova classe de tratamento consiste na fusão de proteínas e anticorpos monoclonais que atuam especificamente na atividade das células T e nas citocinas inflamatórias (62).

Dentro desta classe podemos destacar os agentes biológicos que atuam nas células T ativadas como o Alefacept e o Efaluzimab e os inibidores do TNF- $\alpha$  como o Etanercept, o Infliximab e o Adalimumab. Em relação às desvantagens na utilização desta terapêutica é importante evidenciar o seu custo elevado e os inúmeros efeitos adversos, em situações raras poderão ocorrer condições desmielinizantes, incluindo neurite ótica e ainda exacerbação de falência cardíaca em doentes com histórico de doenças cardiovasculares. A acrescentar existe o risco aumentado de infeções com infliximab e adalimumab e ainda toxicidade hepática (27,62).

## 7. Plantas e produtos vegetais

Apesar do desenvolvimento de novas terapêuticas para esta patologia nas últimas décadas, de acordo com a *National Psoriasis Foundation*, uma porção significativa dos doentes continua sub-terapêutico em relação ao grau de envolvimento da pele condicionada por esta patologia. Os doentes começam deste modo, a explorar novas formas de tratamento, como por exemplo, através de medicinas alternativas onde se incluem as preparações botânicas com vista a suplementar ou até mesmo substituir, os tratamentos tradicionais. Pensa-se que esta opção, dita mais natural, seja preferível na ótica do doente por a percepcionarem como tendo uma menor taxa de incidência de efeitos adversos, em conjunto com a insatisfação acumulada com a falta de eficácia da terapêutica em vigor. Importa referir, que ainda que esta procura esteja a aumentar, existe uma clara limitação na evidência clínica, perfil de segurança e estatística da eficácia que as preparações botânicas possam ter (63).

Uma das plantas mais relevante no tratamento desta patologia por serem reconhecidas as suas propriedades medicinais é *Aloe barbadensis* Miller, conhecida por *Aloe vera*. Esta é constituída por monosacáridos, aminoácidos, polissacáridos, enzimas, vitaminas, minerais, ácido salicílico e lignina. Em relação às vitaminas, contem beta-caroteno (vitamina A), vitamina C e E, antioxidantes que neutralizam os radicais livres. As enzimas presentes são a amilase, celulase, lipase, peroxidase e bradicinina, sendo que esta última ajuda a reduzir a inflamação excessiva quando aplicada topicamente. É importante salientar que a presença de lignina, uma substância aparentemente inerte quando utilizada em preparações tópicas consegue potenciar a penetração dos outros constituintes na pele. Existem assim várias propriedades desta planta, sendo que as mais relevantes a destacar são a acção anti-inflamatória, o efeito no sistema imunitário e o efeito hidratante na pele. Todavia estão presentes efeitos adversos nesta utilização. Topicamente, *Aloe vera* poderá causar vermelhidão, ardor e dermatite generalizada em indivíduos mais susceptíveis. Oralmente, poderá causar diarreia, urina escura e cãibras abdominais. Devido ao seu efeito laxante poderá ainda ser responsável por desequilíbrios dos eletrólitos. Em termos de interações poderá ainda aumentar a absorção cutânea de cremes com corticosteróides como por exemplo a hidrocortisona (64,65).

Outro produto vegetal com papel significativo é a Cúrcuma, um pigmento amarelo de *Curcuma longa* que aparenta ter potencial no tratamento da psoríase por

vários motivos. Em primeiro lugar, após irradiação com luz visível, a curcuma revelou ser fototóxica para *E.coli* e *Salmonella typhiurium*, o que torna a curcuma um potencial fotosensibilizante que poderá ser utilizado como fototerapia na psoríase. Em segundo revelou inibir a proliferação de queratinócitos humanos através da supressão de cascatas pró-inflamatórias e ao reverter a função anti-apoptótica do TNF- $\alpha$  nas células da pele, poderá ter potencial no tratamento da psoríase. Por fim poderemos acrescentar que os bloqueadores do TNF-  $\alpha$  têm sido vastamente utilizados como tratamento e visto que a curcuma consegue bloquear tanto a produção como a acção do TNF, terá certamente potencial para tratamento (66).

A destacar ainda, existe um produto natural com origem vegetal, *Indigo naturalis*, preparado da planta *Strobilanthes formosanus*, que tem demonstrado potencial eficácia no tratamento da psoríase. O seu componente ativo é a Indirubina, que promove a diferenciação e inibe a proliferação dos queratinócitos (63). Para além deste componente, *Indigo naturalis* revelou ter efeitos anti-inflamatórios, antivirais, antimicrobianos e antipiréticos. A sua administração oral pode provocar irritação gastrointestinal e danos hepáticos quando administrado por longos períodos de tempo, contudo topicamente revelou ser um tratamento seguro (67).

## 8. Resultados

Foram efetuados estudos clínicos com vista a analisar o efeito destes produtos vegetais no tratamento tópico da psoríase que estão ilustrados na **Tabela 3** (3).

Planta	Tipo de Estudo Clínico	Participantes	Tratamentos
<i>Aloe vera</i>	Estudo duplamente cego, controlado por placebo, aleatório.	40	Aplicação de um gel comercial contendo <i>Aloe vera</i> vs placebo a aplicar 2 vezes por dia durante 4 semanas.
<i>Aloe vera</i>	Estudo aleatório comparativo, duplamente cego prospetivo	80	Creme com 70% de mucilagem de <i>Aloe vera</i> vs creme a 0.1% de triancinolona acetona, aplicado 2 vezes por dia durante 8 semanas.
<i>Curcuma longa</i>	Estudo aleatório prospetivo intra-individual, controlado por placebo, duplamente cego	40	Microgel contendo extrato hidroalcoólico de <i>C.longa</i> vs

			creme contendo veículo, aplicado 2 vezes por dia durante 9 semanas
--	--	--	--

**Tabela 2. Resumo dos ensaios clínicos efetuados. (3)**

Numa primeira instância iremos analisar o estudo clínico que remete para o tratamento das formas ligeira a moderada da psoríase *vulgaris*. Paulsen et al realizaram um estudo clínico com o objetivo de avaliar o efeito de um gel atualmente disponível no mercado contendo *Aloe vera* como tratamento alternativo da psoríase. Para tal, mdesenharam o estudo clínico duplamente cego, controlado por placebo, aleatorizado e conduzido num único centro. Os participantes tiveram um período de 2 semanas sem qualquer tipo de produto para iniciar o estudo, seguido de um tratamento durante 4 semanas e o período de avaliação de efeitos adversos foi analisado até 2 meses após interrupção da terapêutica. O tratamento consistiu na aplicação tópica de um gel contendo *Aloe vera* 2 vezes por dia e de um placebo com aparência semelhante, ambos fabricados pela mesma empresa e ambos aplicados em lesões idealmente simétricas nos braços ou pernas. Os controlos do ensaio foram feitos nas semanas -2, 0, 2, 4, 8 e 12. Em relação à selecção dos participantes, a idade mínima considerada foi de 18 anos, foram excluídas: mulheres grávidas, participantes que tivessem realizado qualquer tipo de terapêutica sistémica para esta patologia, incluindo fototerapia, até 2 meses antes do início do estudo e participantes que tenham feito terapêutica tópica 2 semanas antes e participantes com alergias a qualquer constituinte do gel. Quanto ao gel propriamente dito, era constituído por 98% de extrato da folha de *Aloe vera* com menos de 100 p.p.m de antraquinonas, contendo aditivos como goma xantana, sorbato de potássio, benzoato de sódio, sódio e ácido cítrico. O gel placebo tinha a mesma composição e como substituto do princípio ativo foi adicionado água. Metade dos participantes ficou com o gel contendo Aloe Vera a ser aplicado no lado direito e a outra metade com o placebo a aplicar no lado esquerdo, sendo que era desconhecido pelos participantes qual o gel



que estariam a aplicar. Em termos de posologia foi dito aos participantes para aplicarem o gel 2 vezes por dia ao longo de 4 semanas. Importa ainda referir que foi permitido a utilização de emolientes, ácido salicílico em vaselina, vaselina e champôs contendo alcatrão em áreas corporais que não estavam em análise. Em relação ao estudo propriamente dito, cada participante foi analisado e avaliado de acordo com o sistema PASI. Visto que foram apenas selecionados participantes com lesões ligeiras a moderadas a escala variou de 0 a 3, sendo que 0 seria o mínimo e 3 o máximo de lesão. Os resultados obtidos não foram otimistas. Verificou-se que o valor do PASI diminuiu 72.5% nos candidatos tratados com o gel de *Aloe vera*, todavia nos participantes com o placebo, o PASI diminuiu 82.5%. Cerca de 25% dos participantes tiveram a mesma resposta tanto com o placebo como com o gel de *Aloe vera* e 15% obteve melhoria com a administração do placebo. Estas diminuições avaliaram-se de acordo com a descamação da pele, sendo que o eritema permaneceu inalterado e no final do estudo não ficou clara a preferência dos participantes entre um gel e o outro. Os efeitos adversos experienciados por 22 dos 40 participantes foram secura da pele e alguns reportaram sensação de ardor e de formigueiro (68).

O segundo estudo clínico abordado na **Tabela 2** teve como objetivo comparar a eficácia de *Aloe vera* aplicada topicamente vs tirancinolona acetona no tratamento da psoríase, num estudo aleatório duplamente cego. Os critérios de inclusão neste estudo foi idade mínima de 18 anos e um envolvimento da lesão psoriática na pele de menos de 10%. Grávidas, participantes com hipersensibilidade à substância ativa (*Aloe vera*) ou corticosteróides foram excluídos. À semelhança do estudo anterior, os participantes tiveram um período de 4 semanas antes do início do estudo sem utilização de qualquer tratamento tópico, fototerapia ou tratamento sistémico. Os participantes foram então distribuídos em 2 grupos: o primeiro recebeu o creme contendo *Aloe vera* e o segundo recebeu o creme com 0.1% de TA, sendo que nem os participantes nem os médicos saberiam qual o grupo com cada tratamento. Em relação à posologia, os participantes deveriam aplicar o creme 2 vezes por dia e foi banida a utilização de qualquer emoliente. Quanto ao controlo, este foi efetuado no início do tratamento, na semana 2, 4 e 8 e os participantes foram avaliados de acordo com o sistema PASI (Psoriasis Area Severity Index) e a eficácia do tratamento foi analisada através da comparação dos valores de PASI no início do tratamento e no final. Os resultados obtidos foram os seguintes: Nenhum participante ficou livre de lesões em qualquer um dos grupos. No primeiro grupo 6 participantes e no segundo grupo 4 participantes atingiram um PASI

de 75%, ou seja, diminuiu 75% do nível basal no início do tratamento. A mediana dos valores basais de PASI no primeiro grupo era 11,6 e 10,9 no segundo grupo. Após 8 semanas de tratamento os valores de PASI foram 3,9 e 4,3, respectivamente. Em relação aos efeitos adversos, 6 participantes do grupo que recebeu Aloe Vera experienciou sensações de ardor e prurigem nas lesões, maioritariamente na primeira semana de tratamento sendo que esses sintomas foram reversíveis após administração de anti-histamínicos. O segundo grupo não reportou efeitos adversos significativos (69).

Em relação ao terceiro ensaio clínico Sarafin G, et al. realizaram em 2015 um ensaio duplamente cego controlado por placebo de modo a avaliar a eficácia clínica de um extrato de curcuma com um perfil de segurança elevado, preparado num microgel tópico. Neste estudo participaram 40 candidatos diagnosticados com psoríase vulgaris com lesões distribuídas simetricamente e estáveis por 2 meses, que não tenham aplicado nenhuma terapêutica tópica nas 2 semanas anteriores ao início do estudo. Foram excluídas do estudo mulheres grávidas ou a amamentar. O estudo teve a duração de 9 semanas e a posologia recomendada foi aplicação do gel 2 vezes por dia. Em relação ao tratamento propriamente dito, ambas as preparações (placebo e o extrato de curcuma de uma preparação hidroalcoólica) foram preparadas e distribuídas em tubos de 50 g a ser aplicadas num máximo de 3 semanas. Em relação aos resultados obtidos verificou-se redução progressiva da espessura das placas, diminuição de eritema e prurido, resultando numa melhoria significativa. Quanto aos efeitos adversos 6% dos participantes reportaram secura da pele e sensação de ardor e 85% não reportaram qualquer efeito adverso (70). De acrescentar também que um ensaio realizado por Heng et al em 2000 revelou que 5 dos 10 participantes obtiveram 90% de resolução das psoríase após 2 a 6 semanas de tratamento com gel contendo curcuma (71).

## 9. Discussão

No primeiro ensaio clínico a eficácia da *Aloe vera* vs placebo não foi comprovada. Os autores justificam os resultados do estudo através de vários fatores. O primeiro, afirmando que a resposta positiva ao placebo se deve à presença de vários compostos biologicamente ativos. O segundo, pela probabilidade elevada de presença de polissacáridos no gel, sendo que caso esta percentagem fosse baixa, explicaria o motivo pelo qual os dois géis em teste tiveram resultados muito semelhantes. Outra possível explicação é o uso de emolientes ou agentes hidrofóbicos que possam ter prevenido a penetração do agente na pele e biodisponibilidade dos compostos presentes no gel de Aloe Vera (68).

Em relação ao estudo feito por Choonhakarn et al. os resultados revelaram que *Aloe vera* foi mais eficaz que a TA a 0.1% na redução dos sintomas clínicos desta patologia mas que ambos melhoraram a qualidade de vida dos participantes. De salientar que os autores apenas justificam os resultados positivos pela acção anti-inflamatória de *Aloe vera*. É de salientar que o produto em teste não está bem descrito em termos de composição (69).

O estudo que remete para a utilização de curcuma em casos de psoríase teve bastante sucesso. Não só o valor do PASI diminuiu significativamente, como o prurido decresceu e o stress associado à patologia. Os autores acreditam que poderá ser uma terapêutica tópica alternativa com sucesso (70).

## 10. Conclusão

A psoríase é uma patologia inflamatória da pele cuja fisiopatologia não está perfeitamente esclarecida e a cura ainda não foi descoberta. Neste sentido todas as terapêuticas existentes apenas aliviam parte dos sintomas dos doentes, sendo que a maioria funciona apenas temporariamente. A acrescentar a este facto as terapêuticas acarretam inúmeros efeitos adversos como é o caso dos corticosteróides, motivo pelo qual a sua utilização não é recomendada a longo prazo. Os agentes biológicos têm sido investigados nesta área todavia para além dos efeitos adversos marcados, são terapêuticas muito dispendiosas e que levam ao seu abandono.

As plantas e os produtos vegetais no tratamento da psoríase surgem então como uma alternativa mais segura e apelativa ao doente pela sua percepção generalizada que os produtos naturais não apresentam efeitos secundários. Sendo aplicadas topicamente podem ter efeito local benéfico e trazer algum alívio no que diz respeito à inflamação marcada desta patologia.

No entanto, no que diz respeito a *Aloe vera* a sua eficácia não está esclarecida, sendo que os dois estudos acima mencionados são contraditórios. Por outro lado, a curcuma aparenta ter benefícios na redução dos sintomas de prurido, que é um dos principais sintomas desta patologia associada à descamação da epiderme.

Na ótica do doente, torna-se imperativo explorar esta doença e procurar terapêuticas alternativas que efetivamente resultem. A resposta poderá estar na utilização de produtos naturais como co-adjuvante da terapêutica instalada, que ainda não curando a doença em questão, poderá aliviar os principais sintomas da psoríase.

## 11. Referências

1. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. 2016;
2. Pradhan M, Singh D, Singh MR. Novel colloidal carriers for psoriasis : Current issues , mechanistic insight and novel delivery approaches. J Control Release [Internet]. 2013;170(3):380–95.
3. A. H, A.P. H. Topically used herbal products for the treatment of psoriasis - Mechanism of action, drug delivery, clinical studies. Planta Med [Internet]. 2016;82(17):1447–55.
4. Cowden A, Voorhees AS Van. Introduction : History of psoriasis and psoriasis therapy. 2008;1–9.
5. Bechet P. BECHET, P. E. (1936). PSORIASIS. Archives of Dermatology and Syphilology, 33(2), 327. 2015;
6. Fry L. Psoriasis. 2000;(1988):445–61.
7. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management. J Dermatolog Treat. 2019;30(5):435–40.
8. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. Int J Mol Sci. 2017;18(12).
9. Huang T, Lin C, Alalaiwe A, Yang S. Apoptotic or Antiproliferative Activity of Natural Products against Keratinocytes for the Treatment of Psoriasis. 2019;
10. Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. Forum Nord Dermato-Venerology. 2013;18(4):125–6.
11. Monteleone G, Pallone F, Macdonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: From pathogenesis to novel therapeutic approaches. Clin Sci. 2011;120(1):1–11.
12. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. J Exp Med. 2015;212(13):2203–12.
13. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. J Immunol. 2018;201(6):1605–13.
14. Boehncke WH, Brembilla NC. Unmet Needs in the Field of Psoriasis:

- Pathogenesis and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):295–311.
15. Milani M, Sparavigna A. Antiaging efficacy of melatonin-based day and night creams: A randomized, split-face, assessor-blinded proof-of-concept trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:51–7.
  16. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: A Cutaneous Perspective on its Production, Metabolism, and Functions. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018;138(3):490–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.025>
  17. Hijnen D, Knol EF, Gent YY, Giovannone B, Beijl SJP, Kupper TS, et al. CD8+ T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133(4):973–9.
  18. Pauls K, Scho M, Kubitz A, Homey B, Wiesenborn A, Lehmann P, et al. Role of Integrin  $\alpha$ . 2001;569–75.
  19. Goodman WA, Levine AD, Massari J V., Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 Signaling in Psoriasis Prevents Immune Suppression by Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2009;183(5):3170–6.
  20. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2010;20(2):87–103.
  21. Hoffmann JHO, Enk AH. Neutrophil extracellular traps in dermatology: Caught in the NET. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2016;84(1):3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.07.001>
  22. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Farías M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):677–87.
  23. Moots RJ, Curiale C, Petersel D, Rolland C, Jones H, Mysler E. Efficacy and Safety Outcomes for Originator TNF Inhibitors and Biosimilars in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Trials: A Systematic Literature Review. *BioDrugs* [Internet]. 2018;32(3):193–9.
  24. Chuang SY, Lin CH, Sung CT, Fang JY. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2018;13(6):551–62.
  25. Boehncke W, Schön MP. Psoriasis. 2015;983–94.

26. Meng S, Lin Z, Wang Y, Wang Z, Li P, Zheng Y. Psoriasis therapy by Chinese medicine and modern agents. *Chin Med* [Internet]. 2018;1–10.
27. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):272–84.
28. Van De Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(10):2002–10.
29. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: Findings from the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatology*. 2013;149(10):1180–5.
30. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;76(2):290–8.
31. BERTH-JONES J. Psoriasis. *Medicine (Baltimore)*. 2013;41:334–40.
32. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis - Recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 SUPPL.):94–100.
33. Thomas CL, Finlay AY. The “handprint” approximates to 1% of the total body surface area whereas the “palm minus the fingers” does not [25]. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):1080–1.
34. Walsh JA, Jones H, Duffin KC, Krueger GG, Clegg DO, Szumski A. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis : post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. 2018;65–74.
35. Alinia H, Moradi Tuchayi S, Smith JA, Richardson IM, Bahrami N, Jaros SC, et al. Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):759–64.
36. Witman PM. Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2001;76(9):943–9.
37. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):380–6.

38. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: A systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(SUPPL. 3):36–46.
39. Maibach H. Topical treatment of psoriasis with corticosteroids. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(SUPPL. 112):17–23.
40. Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol.* 2006;15(6):406–20.
41. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(1):47–58.
42. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol.* 2012;2012(iv).
43. Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004;3(2):199–204.
44. Treatment T. Vitamin D, Analogues. 1997;(97).
45. Kragballe K. Combination of Topical Calcipotriol (MC 903) and UVB Radiation for Psoriasis Vulgaris. *Dematologica* [Internet]. 1990;181:211-21.
46. Pamphile R, Dubertret L. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: Results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1994;31(1):68–74.
47. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol.* 2011;3(3):180–6.
48. Gupta R, Debbaneh M, Butler D, Huynh M, Levin E, Leon A, et al. The Goeckerman regimen for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Vis Exp.* 2013;(77):1–7.
49. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, Lynch R, Frank DA, Ushio-fukai M, et al. Carbazole Is a Naturally Occurring Inhibitor of Angiogenesis and Inflammation Isolated from Antipsoriatic Coal Tar. 2006;126.
50. Koo J LM. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999. 1999;41:51-9.
51. Sharma V, Kaur I, Kumar B. Clinical trial Calcipotriol versus coal tar : a prospective randomized study in. 2003;



52. Kui R, Kovács R, Kemény L. Topical therapies in psoriasis. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szle.* 2018;94(4):194–7.
53. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, Lowe NJ, Guzzo C. The Safety and Efficacy of Tazarotene Gel, a Topical Acetylenic Retinoid, in the Treatment of Psoriasis. 2019;134:57–60.
54. Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. 1999;140:18–23.
55. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: Clinical utility and place in therapy. *Psoriasis Targets Ther.* 2016;6:153–63.
56. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol [Internet].* 2020;00(00):1–10.
57. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):649–64.
58. Rossi AM, Katz BE. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis. *Acta pharm.* 2019;69(1):511–23.
59. Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, Caroppo F, Virgili A. Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: Descriptive study of efficacy and safety. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):332–6.
60. Gollnick HPM. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatology, Suppl.* 1996;135(49):6–17.
61. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. 2017;
62. S. DD, R. P. Promising new treatments for psoriasis. *Sci World J [Internet].* 2013;2013.
63. Farahnik B, Sharma D, Alban J, Sivamani RK. Topical Botanical Agents for the Treatment of Psoriasis : A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;
64. Surjushe A, Vasani R, Saple D. Aloe vera: A short review. *Indian J Dermatol.* 2008;53(4):163–6.
65. Raut G, Wairkar S. Managment of psoriasis with nutraceuticals: An update. *Complement Ther Clin Pract [Internet].* 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.01.007>
66. Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: An orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol.* 2013;169(8):1672–92.
67. Review E. Complementary and Alternative Medicine Therapies for Psoriasis A

- Systematic Review. 2018;33136:1–9.
68. Paulsen E, Korsholm L, Brandrup F. A double-blind , placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. 2005;326–31.
  69. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(2):168–72.
  70. G. S, M. A, P. M, J. A, K. R, M. R. Topical turmeric microemulgel in the management of plaque psoriasis; a clinical evaluation. *Iran J Pharm Res* [Internet]. 2015;14(3):865–76.
  71. Heng MCY, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):937–49.